

RECEIVED

RECEIVED
TECH CENTER 1600/2900

JAN 10 2003

03 JAN - 7 AM 9:52

TECH CENTER 1600/2900

Partial English translation of

Japanese Patent Application Kokai (Laid-Open)

Publication No.04-117323 (1992-117323)

1. Title of The Invention: Transdermal Absorption Plaster

2. What Is Claimed Is:

(1) A transdermal absorption plaster composed of a plastering layer that contains an adhesive base and a drug and is held on a support, wherein:

the content of said drug in the form of a pharmaceutically acceptable acid addition salt (except the pharmaceutically acceptable acid addition salt of

3-(2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl)-

2,4-(1H,3H)-quinazolinedione) is 0.1 to 20% by weight in said plastering layer, and

said plastering layer further contains a basic nitrogen-containing polymer, which is not adhesive to skin at room temperature, in a content of 0.1 to 50% by weight.

(page 2, lower left quadrant, lines 9-18)

As a result of the investigations repeatedly executed for realizing the above-stated object, the present invention has been attained on the basis of the findings revealing that, in a two-layer plaster consisting of a plastering layer which contains an adhesive base and drug, and a support for holding the plastering layer, when the plastering layer is made to contain a required content of the drug in the form of an acid addition salt and a required content of a specific substance serving as a drug solubility improver, the solubility of the drug into the adhesive base is remarkably improved, thus

improving the transdermal absorption of the drug and causing no skin irritation.

(page 3, upper left quadrant, line 1 to lower left quadrant, line 3)

1-a) As the acryl-based adhesive base, particularly, a homopolymer or a copolymer of alkyl (meth)acrylate obtained from fatty alcohol having 4-18 carbons and (meth)acrylic acid; and/or a copolymer of the above-stated alkyl (meth)acrylate and other functional monomers is preferably used.

The above-mentioned alkyl (meth)acrylate can be, for example, butyl acrylate, isobutyl acrylate, hexyl acrylate, octyl acrylate, 2-ethylhexyl acrylate, decyl acrylate, isodecyl acrylate, lauryl acrylate, stearyl acrylate, methyl methacrylate, ethyl methacrylate, butyl methacrylate, isobutyl methacrylate, 2-ethylhexyl methacrylate, decyl methacrylate, isodecyl methacrylate, lauryl methacrylate, stearyl methacrylate, etc.

The above-mentioned functional monomer can be, for example, a monomer having a hydroxyl group, a monomer having a carboxyl group, a monomer having an amido group, a monomer having an amino group, etc. The monomer having a hydroxyl group can be, for example, hydroxyalkyl (meth)acrylate such as 2-hydroxyethyl (meth)acrylate, hydroxypropyl (meth)acrylate and so on. The monomer having a carboxyl group can be, for example, α - β unsaturated carboxylic acid such as acrylic acid, methacrylic acid and so on; a monoalkyl maleate such as butyl maleate and so on; maleic acid; fumaric acid; crotonic acid; etc. Maleic anhydride provides the same (co)polymerization component as maleic acid. The monomer having an amido group

can be, for example, alkyl (meth)acrylamido such as acrylamido, dimethyl acrylamido, diethyl acrylamido and so on; alkoxyalkyl (meth)acrylamido such as butoxymethyl acrylamido, ethoxymethyl acrylamido and so on; diacetone acrylamido; etc. The monomer having an amino group can be, for example, dimethylaminoethyl (meth)acrylate, diethylaminoethyl (meth)acrylate, vinyl pyrrolidone, etc.

(page 5, upper right quadrant, line 9 to lower left quadrant, line 7)

(iii) The basic nitrogen-containing polymer has no adhesion to skin at room temperature. A typical example of this polymer is the polymer containing an amino group. However, other polymers such as a polymer containing an amido group, a polymer containing an imino group, a polymer containing an imido group and so on can also be used. The amino group may be any one of primary, secondary and tertiary amino groups. Further, the substituent alkyl group of the secondary or the tertiary amino group may form a ring. The examples of such a polymer include the homopolymer of or the copolymer between polymeric amines such as dialkylaminoalkyl (meth)acrylate (e.g., dimethylaminoethyl (meth)acrylate and diethylaminoethyl (meth)acrylate), vinyl pyrrolidone and so on; the copolymer between at least one of the above-mentioned polymeric amines and other copolymerizable monomers; polyvinylacetaldialkylaminoacetate such as polyvinylacetaldiethylaminoacetate; etc.

(page 5, lower right quadrant, lines 6 to 15)

Particularly preferable examples of the basic

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

RECEIVED
TECH CENTER 1600/2900

(11)Publication number :

04-117328

(43)Date of publication of application : 17.04.1992

03 JAN -7 AM 9:53

(51)Int.Cl.

A61K 9/70

A61K 9/70

A61K 9/70

A61K 9/70

(21)Application number : 02-235160

(71)Applicant : SEKISUI CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 04.09.1990

(72)Inventor : HASHIMOTO MICHIAKI
FUKUDA MUTSUMI

(54) PERCUTANEOUSLY ABSORBING PLASTER

(57)Abstract

PURPOSE: To obtain a percutaneously absorbing plaster having excellent uniformity of contents of drug, releasability of drug and tackiness to skin, etc., containing a specific polymer as a solubility improver of drug in a patching layer containing drug in a state of an adhering base agent and an acid-added salt.

CONSTITUTION: 0.1-5.0wt%, preferably 0.5-4.0wt% polymer containing basic nitrogen and not having tackiness to skin at normal temperature, e.g. a (co)polymer of polymerizable amine such as (meth)acrylic acid dialkylaminoalkyl or vinylpyrrolidone is contained in a patching layer containing an adhering agent such as acrylic, rubber or silicone and 0.1-20wt% drug in a state of an acid-added salt (with a proviso that an acid-added salt of 3-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-2,4-(1H,3H)-quinazolin-2(1H)-one is omitted) and resultant mixture is held on a supporter.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C): 1998,2000 Japan Patent Office

Prior Art to U.S. Appln. of Houze 09/768,831 - Examiner Ghali; Grp. 1615

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平4-117323

⑬ Int. Cl.

A 61 K 9/70

識別記号

3 4 0
3 2 5
3 3 4
3 6 2

庁内登録番号

7038-4C
7038-4C
7038-4C
7038-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)4月17日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全10頁)

⑮ 発明の名称 経皮吸収貼付剤

⑯ 特 願 平2-235160

⑰ 出 願 平2(1990)9月4日

⑱ 発 明 者 橋 本 通 有 大阪府高槻市八丁西町3番19号

⑲ 発 明 者 福 田 隆 大阪府三島郡島本町青栗3丁目2番8号

⑳ 出 願 人 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

明 細 書

1. 発明の名称

経皮吸収貼付剤

2. 特許請求の範囲

(1) 粘着基剤および薬物を含む貼付層を支持体上に保持して成る経皮吸収貼付剤において、該薬物として薬理上許容される脂付加塩の形態にあるもの(但し、3-(12-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオンの薬理上許容される脂付加塩を除く)が貼付層中に0.1~20重量%含まれ、さらに塩溶性溶媒を含有し常温で皮膚に粘着性を有しない重合体が貼付層中に0.1~50重量%含まれていることを特徴とする経皮吸収貼付剤。

3. 発明の産業上の利用分野

(産業上の利用分野)

本発明は、皮膚や粘膜のような生体膜に貼付して所要の薬物を生体膜を経て体内循環系へ

投与するのに用いられる経皮吸収貼付剤に関する。

(従来の技術)

一般に、薬物の経口投与の場合には、胃または腸内のpHの値、内容物の溶解などの状態によって薬物の吸収性が左右されるため、薬物の吸収量を常に一定に保つことは困難であり、また一定量の薬物を長時間かけて徐々に投与することも難しい。このような問題を解決するため、薬物の血中濃度を穏やかに上昇させることができると共に、有効血中濃度を長時間にわたって一定値に維持でき、しかも簡便性、操作性などの向上が期待できる経皮吸収貼付剤の開発が進められている。

薬物のうちには、これを水溶性化するために薬理上許容される脂付加塩の形態になされているものがある。このような脂付加塩形態の薬物を経皮吸収貼付剤として製剤化する場合、貼付剤の生体となる粘着基剤に該薬物を均一に含有させただけでは、粘着基剤中での薬物の溶解度が

低く、薬物は粘着基剤の内部ないし表面に結晶化する。この現象は、粘着基剤の主成分成分である高分子樹脂の多くが親水性に乏しいものであり、これに水溶性の膜付加形成の薬物を所定溶解状態で含有せしめることは極めて困難であることに起因する。このように薬物が粘着基剤中に非溶解状態で含まれていると、得られた貼付剤は、薬物の均一な含有性、薬物の放出性、皮膚に対する粘着性などに劣るものとなる。

そこで、従来、粘着基剤に対する親水性薬物の溶解性を向上させる手段として、粘着基剤の高分子樹脂中のカルボキシル基やスルホキシル基のような酸性官能基の少なくとも一部を、アルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、アンモニウム水やトリエタノールアミンのような塩基性物質で中和することが提案されている（特開昭62-29516号公報参照）。

また、もう1つの手段として、粘着基剤の高分子樹脂製造用モノマーに、アミノ基を有する（メタ）アクリルアミドたとえばN、N-ジ

アルキルアミノアルキル（メタ）アクリルアミドを共重合させることが提案されている（特開昭62-228008号公報参照）。

（発明が解決しようとする課題）

しかしながら、前者の手段では、酸性官能基中和用の塩基性物質は皮膚刺激を引き起こす物質であるため、皮膚の貼付部に紅斑が発生し、ひどい場合には痂皮形成や浮腫形成が伴い、経皮吸収貼付剤の除去後も数日間続くことさえある。経皮吸収貼付剤は皮膚に長期間貼付するものであるから、皮膚刺激を有するものであってはならない。

また、後者の手段では、粘着基剤は高分子樹脂製造用モノマーとアミノ基含有（メタ）アクリルアミドとの共重合体より成るものであるもので、これを薬物の特性に応じて適宜変更することが容易にはなし得ず、経済性および実用性の面で問題がある。

本発明の目的は、上記の如き実情に鑑み、膜付加形成にある薬物を粘着基剤中に溶解状態

で含有せしめ、これによって薬物の均一含有性、薬物の放出性、皮膚に対する粘着性などを向上し、以て所期の薬効を発現させるに充分な量の薬物を皮膚を経て体内循環系に吸収せしめることができると共に、含有物質による皮膚の刺激を可及的に軽減した経皮吸収貼付剤を提供するにある。

（課題を解決するための手段）

本発明は、上記目的を達成すべく検討を重ねた結果、粘着基剤および薬物を含む貼付層と同層を保持した支持体とより成る2層系の貼付剤において、膜付加形成にある薬物を貼付層中に所定量含ませると共に、薬物溶解性向上剤として特定の物質を貼付層中に所定量含ませると粘着基剤に対する薬物の溶解性が著しく高められて該薬物の経皮吸収性が向上せられ、しかも皮膚刺激が全くないという知見を得て完成せられたものである。

すなわち、本発明による経皮吸収貼付剤は、粘着基剤および薬物を含む貼付層を支持体上に

保持して成る経皮吸収貼付剤において、該薬物として薬理上許容される膜付加形成の形態にあるもの（但し、3-[2-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオンの薬理上許容される膜付加形成を除く）が貼付層中に0.1~20重量%含まれ、さらに塩基性塩を含有し常温で皮膚に粘着性を有しない重合体が貼付層中に0.1~50重量%含まれていることを特徴とする経皮吸収貼付剤である。

本発明による経皮吸収貼付剤の各構成成分および同貼付剤の製造法について、以下に詳しく説明する。

1) 本発明による経皮吸収貼付剤の粘着基剤は、常温で皮膚ないし粘膜に対し長時間固着し得る粘着性を有する一般的な粘着基剤組成物であれば、特に限定されない。好ましい粘着基剤としては、アクリル系粘着基剤、ゴム系粘着基剤、シリコン系粘着基剤などが例示される。

1-a) アクリル系粘着剤としては、特に、炭素数4-18の脂肪族アルコールと(メタ)アクリル酸とから得られる(メタ)アクリル酸アルキルエステルの単重合体または共重合体および/または上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマーとの共重合体が好適に用いられる。

上記(メタ)アクリル酸エステルとしては、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリルなどが例示される。

上記官能性モノマーの例としては、水酸基を有するモノマー、カルボキシ基を有するモノ

マー、アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマーなどが挙げられる。水酸基を有するモノマーとしては、(メタ)アクリル酸-2-ヒドロキシエチル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピルなどの(メタ)アクリル酸ヒドロキシアルキルが例示される。カルボキシ基を有するモノマーとしては、アクリル酸、メタクリル酸などの α - β 不飽和カルボン酸：マレイン酸ブチルなどのマレイン酸モノアルキルエステル：マレイン酸：フマル酸：クロトン酸などが例示される。無水マレイン酸もマレイン酸と同様の(共)重合成分を与える。アミド基を有するモノマーとしては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミドなどのアルキル(メタ)アクリルアミド、ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミドなどのアルコキシアルキル(メタ)アクリルアミド、ジアセトンアクリルアミドなどが例示される。アミノ基を有するモノマーとしては、(メタ)アクリル酸ジメチル

アミノエチル、(メタ)アクリル酸ジエチルアミノエチル、ビニルピロリドンなどが例示される。

さらに上記以外の共重合性モノマーが共重合されてもよく、その共重合性モノマーとしては、たとえば酢酸ビニル、スチレン、 α -メチルスチレン、塩化ビニル、アクリロニトリル、エチレン、プロピレン、ブタジエンなどが挙げられる。粘着剤中には(メタ)アクリル酸アルキルエステルが(共)重合成分として50重量%以上含有されることが好ましい。

アクリル系粘着剤用のモノマー成分として、さらに必要に応じて少量の多官能性モノマーが加えられ、他のモノマー成分と共重合される。この多官能性モノマーの添加により、生成する重合体間にくっわずかに架橋が生じ、それにより粘着剤の内部凝聚力が増大する。そのため貼付された皮膚の脱状や発汗量にはほとんど無関係に貼付剤剥離時のいわゆる糊残り現象がほぼ抑制せられる。しかも、この多官能性モノマー

の添加は薬物の放出性や低皮膚刺激性には何ら悪影響を与えない。このような多官能性モノマーとしては、たとえば、ジ(メタ)アクリレート、トリ(メタ)アクリレート、テトラ(メタ)アクリレートなどがあるが、これに限定されない。より具体的には、ヘキサメチレングリコールやオクタメチレングリコールなどのポリメチレングリコール類と(メタ)アクリル酸とを結合させて得られるジ(メタ)アクリレート：ポリエチレングリコールやポリプロピレングリコールなどのポリアルキレングリコール類と(メタ)アクリル酸とを結合させて得られるジ(メタ)アクリレート：トリメチロールプロパントリ(メタ)アクリレートやグリセリントリ(メタ)アクリレートなどのトリ(メタ)アクリレート：およびペンタエリスリトールテトラ(メタ)アクリレートなどのテトラ(メタ)アクリレートがある。これら多官能性モノマーは2種以上の組み合わせで用いてもよい。多官能性モノマーは粘着剤の製造に供される全モノマー

中に0.005~0.5重量%の割合で使用される。多官能性モノマーの使用量が0.005重量%未満であると、架橋による内部凝集力向上の効果が小さく、また0.5重量%を超えると重合により得られる粘着基剤がゲル化を起こし易く、薬物の拡散・放出にも好ましくない影響が現われる。

1-b) ゴム系粘着基剤は、ゴム弾性体100重量部、粘着性付与樹脂20重量部~200重量部、および適量の軟化剤などの改質剤さらに老化防止剤その他の安定剤などより成り、必要に応じて経皮吸収促進剤を添加してもよい。ゴム弾性体としては、天然ゴム(シス-1,4-イソプレン)、合成ゴム(トランス-1,4-イソプレン)、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソプレン共重合体、スチレン-イソブレン-ブチレンブロック共重合体、エチレン-酢酸ビニ

ル共重合体、シリコンゴムなどが好んで用いられる。

粘着性付与樹脂としては、ロジン系のものでありロジンおよび水添、不均化、重合、エステル化されたロジン誘導体、 α -ピネン、 β -ピネンなどのテルペン樹脂、アルケン-フェノール樹脂、脂肪族系、芳香族系、脂環族系、共重合系の石油樹脂、さらにアルケン-フェノール樹脂、キシレン樹脂などが用いられる。また、軟化剤には、ポリブテン、プロセスオイル、液状イソブチレン、液状ポリアクリレート、ヒマシ油、綿実油、パーム油、ヤシ油、蜜蝋、カルナバロウ、ラノリンなどが用いられる。

1-c) シリコン系粘着基剤としては、ポリジメチルシロキサンなどを主成分とするものが使用可能である。

1-d) 上記粘着基剤中には、たとえばロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油系樹脂、テルペン-フェノール樹脂などの粘着性付与剤；液状ポリブテン、鉱油、

ラノリン、液状ポリイソブレン、液状ポリアクリレートなどの可塑剤；充填剤；老化防止剤などの配合剤が必要に応じて添加される。

11) 本発明による経皮吸収貼付剤に使用される薬物は、薬理上許容される酸付加塩の形態にあるものであって、かつ経皮的ないし経粘膜的に生体膜を通過しうるものであればよく、特に限定されない(但し、3-(2-[4-(2-メトキレフェニル)-1-ピペラジニル]エチル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオンの薬理上許容される酸付加塩を除く)。酸付加塩としては、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、メシル酸塩、酢酸塩などが例示される。薬物の例としては、解熱消炎鎮痛剤、骨格筋弛緩剤、ステロイド系抗炎症剤、血管拡張剤、高血圧・不整脈用剤、血圧降下剤、強心剤、鎮痙去痰剤、抗腫瘍剤、局所麻酔剤、ホルモン剤、喘息・鼻アレルギー治療剤、抗ヒスタミン剤、抗凝血剤、鎮

痙剤、脳循環・代謝改善剤、精神神経用剤、自律神経剤、抗うつ・抗不安剤、ビタミンD製剤、血糖降下剤、抗潰瘍剤、睡眠剤、抗生物質などが挙げられる。

解熱消炎鎮痛剤としては、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、塩酸ベンジダミン、酒石酸エログタミンなどが例示される。

精神神経用剤としては、塩酸アミトリプテン、塩酸イミプラミン、塩酸クロカプラミンなどが例示される。

骨格筋弛緩剤としては、塩酸トルペリゾンなどが例示される。

自律神経剤としては、塩酸イソプロテレノール、塩酸エピネフリン、塩酸ジサイクロミンなどが例示される。

鎮痙剤としては、塩酸アマンタジン、塩酸イソクスポリン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸トルペリゾンなどが例示される。

抗ヒスタミン剤としては、塩酸リフェンヒドラミン、塩酸シプロヘプタジン、塩酸プロメタ

ジン、塩酸ホモクロルシクリジン、マレイン酸クロルフェニラミンなどが例示される。

強心剤としては、塩酸エナレフリン、塩酸ドパミンなどが例示される。

不整脈用剤としては、塩酸アセプトロール、塩酸アルブレノロール、塩酸オクスブレノロール、塩酸プロブアリノロールなどが例示される。

血圧降下剤としては、塩酸エカラジン、塩酸クロニジン、塩酸エカルジピン、塩酸ヒドララジン、酒石酸メトプロロール、硫酸ベクニジンなどが例示される。

鎮痛・発汗剤としては、塩酸エブラリノン、塩酸クロルブレナリン、塩酸メチルエフェドリンなどが例示される。

本薬物の含有量は、貼付層中に0.1～20重量%の範囲である。この含有量が0.1重量%未満であると、所期の薬効を発現させるに十分な量の薬物を吸収せしめるために貼付剤のサイズを著しく大きくし、貼付面積を並げる必要がある。このような大型の貼付剤は、使い勝手

が悪い上に、貼付中の使用感が悪く、しかも長時間の貼付が困難なものとなる。また、この含有量が20重量%を超えると、薬物が粘着基剤中に過飽和状態となり粘着基剤の表面に薬物の結晶が析出して貼付性を低下させ、やはり長時間の貼付が困難になる。本薬物の特に好ましい含有量は貼付層中0.5～15重量%の範囲である。

111) 塩基性薬物を含有する重合体は常温で皮膚に対する粘着性のないものである。該重合体の代表例はアミノ基を含有する重合体であるが、そのほかアミド基を含有する重合体、イミノ基を含有する重合体、イミド基を含有する重合体なども使用可能である。アミノ基は1級、2級および3級のいずれのものでもよい。また2級または3級アミノ基の置換アルキル基は環を形成していてもよい。このような重合体の例としては、(メタ)アクリル酸ジメチルアミノエチルや(メタ)アクリル酸ジエチルアミノエチルのような(メタ)アクリル酸ジアルキルアミノ

アルキル、ビニルピロリドンなどの重合性アミンの単独重合体またはこれらの間の共重合体、さらに上記重合性アミンのうちの少なくとも1種と他の共重合可能なモノマーとの共重合体、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートのようなポリビニルアセタールジアルキルアミノアセテートなどが挙げられる。該重合体の分子量は通常1000～500000に調整されている。

上記共重合可能なモノマーとしてたとえば、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸プロピル、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、アクリル酸2-ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸2-エチルヘキ

シル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸インドシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリル、メタアクリル酸2-ヒドロキシエチル、メタアクリル酸ヒドロキシプロピルなどがある。

塩基性薬物を含有する重合体として特に好適なものは、メタアクリル酸メチル、メタアクリル酸ブチルおよびメタアクリル酸ジメチルアミノエチルの共重合体(レーン社製、商品名「オイドラゲットE100」、分子量:33000、含有薬物重量比:5.0重量%)、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート(三井(株)社製、商品名「AEA」、分子量:48000、含有薬物重量比:2.0重量%)である。

塩基性薬物を含有する重合体の含有量は、粘着基剤の種類によっても異なるが、貼付層中に0.1～50重量%の範囲である。この含有量が0.1重量%未満であると、貼付加増形態の薬物を粘着基剤中に溶解状態で含有せしめるこ

とができず同薬物の結晶が析出し、そのため所期の効果も発現させるに十分な量の該薬物を皮膚を経て体内循環系に吸収せしめにくい。この含有量が50重量%を超えると、粘着基剤による皮膚粘着性が相対的に低下するので、良好な粘着力が得られない。塩基性薬物を含有する重合体の特に好ましい含有量は貼付剤中に0.5~40重量%の範囲である。

iv) 支持体は、柔軟であるが経皮吸収貼付剤に自己支持性を付与し、かつ貼付層中の薬物の浸透や移行を防止する役目を果たすものであって、薬物非透過性のシートないしフィルムやこれらのラミネート、これらに金属箔着したものの、織布ないし不織布、紙、箔などで構成されている。支持体の材料の例としては、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどが

挙げられる。これら素材のうち、皮膚面に対して追従性を有する素材が好適に用いられる。特に、ポリエチレンテレフタレートとエチレン-酢酸ビニル共重合体とのラミネートフィルムなどが好ましい。支持体の厚みは500 μ m以下、好ましくは5~150 μ mである。

v) 本発明による経皮吸収貼付剤は通常はその貼付面に剥離紙を有している。剥離紙としてはポリエチレンテレフタレートのフィルムをシリコン処理して成るものがよく用いられるが、もちろん剥離紙はこれに限定されない。剥離紙の厚みは100 μ m以下、好ましくは5~50 μ mである。

vi) 本発明による経皮吸収貼付剤の製法としては、通常の粘着テープの製造方法が適用できる。その代表例は溶剤塗工法であり、これ以外にもエマルジョン塗工法、ホットメルト法、電子線架橋による方法などが用いられる。本発明による経皮吸収貼付剤を溶剤塗工法で製造するには、たとえば、粘着基剤、薬物および吸収促

進剤、さらに必要に応じて配合剤を適当な溶媒に溶解ないし分散させ、得られた溶液ないし分散液を支持体表面に直接塗布・乾燥し、厚み30~200 μ mの貼付層を形成する。また、この溶液ないし分散液を保護用の剥離紙上に塗布し、乾燥後に得られた貼付層を支持体に密着させてもよい。

(作 用)

本発明による経皮吸収貼付剤は、粘着基剤および薬物を含む貼付層と同層を保持した支持体とより成る2層系の貼付剤において、貼付加塩形態にある薬物を貼付層中に所要量含ませると共に、薬物溶解性向上剤として特定の物質を貼付層中に所要量含ませたものであるもので、該薬物は粘着基剤中に溶解状態で含有せしめられ、これによって、同貼付剤は、薬物の均一含有性、薬物の放出性、皮膚に対する粘着性などが優れたものとなされ、以て所期の薬物を発現させるに充分な量の該薬物が皮膚を経て体内循環系に吸収せしめられる。

塩基性薬物を含有する重合体の薬物溶解性に対する詳細な作用機序は、明確ではないが、該重合体に含まれるアミノ基のような塩基性基が、貼付加塩形態にある薬物の塩を解離し、同薬物をフリー体化することにより、薬物の粘着基剤に対する溶解性が高められるものと考えられる。

また、該塩基性基含有重合体に起因する皮膚の刺激は全く認められない。

(実 施 例)

つぎに、本発明を実施例に基づいて具体的に説明する。

(a) 経皮吸収貼付剤の製造

実施例1

1) アクリル系粘着基剤の調製

アクリル酸-2-エチルヘキシル65モル% (302.0g)、ビニルピロリドン35モル% (98.0g)、およびジメタクリル酸、6-ヘキサメチレングリコール0.02モル% (40.0mg)をセパラブルフラメコに仕込み、

さらに酢酸エチル400gを加えて、モノマー濃度を50重量%に調整した。この溶液を真空雰囲気下に温度60℃に加熱し、2gの過酸化ラウロイルをシクロヘキサン100gと酢酸エチル240gの混合溶液に溶解して成る重合開始剤溶液を少しずつ添加し、12時間にわたり重合反応を行なった。かくして、固形分濃度35重量%を有するアクリル系粘着基剤の酢酸エチル溶液を得た。

11) 塗工液の調製

得られた粘着基剤溶液に、塩酸クロニリンおよび塩基性窒素含有重合体としてメタアクリル酸メチル、ノタアクリル酸ブチルおよびメタアクリル酸ジメチルアミノエチルの共重合体(レーム社製、商品名「オイドラギットE100」、分子量133000、含有窒素重量比:5.0重量%)を、固形分(粘着基剤、薬物および塩基性窒素含有重合体の重量和)濃度が28.6重量%となるように、かつ、粘着基剤、薬物および塩基性窒素含有重合体の固形分中含有量が

それぞれ76.3重量%、6.8重量%および16.9重量%となるように配合し、さらにこの配合物100重量部に対しナトラヒドロフラン250重量部を加え、検全体をディソルバーにて均一に混合した。かくして、貼付用配合物を含有する塗工液を調製した。

111) 経皮吸収貼付剤の調製

厚さ48μmのポリエチレンテレフタレートフィルムをシリコン処理して成る剥離紙上に、工程11)で得られた塗工液を塗布した後、60℃で30分間ギャオープン内で乾燥し、厚さ80μmの貼付層を形成した。ついで、ポリエチレンテレフタレートとエチレン-酢酸ビニルの共重合体をラミネートして成る厚さ38μmの支持体を貼付層に面着させた。かくして、経皮吸収貼付剤を調製した。

実施例2

実施例1の工程11)において、薬物として塩酸ジフェンヒドラミンを用い、塩基性窒素含有重合体としてポリビニルピロリドン(PVDF)

社製、商品名「コリドンK25」、分子量:25000、含有窒素重量比:12.2重量%)を用い、工程1)で得られたアクリル系粘着基剤溶液に、薬物およびポリビニルピロリドンを、粘着基剤、薬物および塩基性窒素含有重合体の固形分中含有量がそれぞれ86.5重量%、3.9重量%および9.6重量%となるように配合した点を除いて、実施例1と同じ操作で経皮吸収貼付剤を調製した。

実施例3

実施例1の工程11)において、薬物として塩酸プロプラノロールを用い、工程1)で得られたアクリル系粘着基剤溶液に、薬物および塩基性窒素含有重合体「オイドラギットE100」を、粘着基剤、薬物および塩基性窒素含有重合体の固形分中含有量がそれぞれ85.7重量%、4.8重量%および9.5重量%となるように配合した点を除いて、実施例1と同じ操作で経皮吸収貼付剤を調製した。

比較例1

実施例1において、塩基性窒素含有重合体を用いない点を除いて、実施例1と同じ操作で経皮吸収貼付剤を調製した。

比較例2

実施例2において、塩基性窒素含有重合体を用いない点を除いて、実施例2と同じ操作で経皮吸収貼付剤を調製した。

比較例3

実施例3において、塩基性窒素含有重合体を用いない点を除いて、実施例3と同じ操作で経皮吸収貼付剤を調製した。

(b) 経皮吸収貼付剤の性能評価

1) 皮膚透過性試験

上記実施例および比較例で得られた各種経皮吸収貼付剤について、試験1に示す手法によりヘアレスマウスの脱毛皮膚に対する薬物の透過性試験を行なった。

試験1

まず、貼付面に示す拡散セル(1)を用意した。拡散セル(1)は、下側の有底円筒状のセ

ブター槽(2)と、これの上に配置された有底円筒状のドナー槽(3)とより成る。ドナー槽(3)の底盤中央には開口部(4)が設けられ、またドナー槽(3)の下端およびレセプター層(2)の上端にはそれぞれ上側フランジ(5)および下側フランジ(6)が設けられている。そして、上側フランジ(5)と下側フランジ(6)を対向状に重ね合わせることによって、ドナー槽(3)とレセプター槽(2)が気密状にかつ同心状に積重ねられている。レセプター槽(2)にはその側部に側方突出状のサンプリング口(7)が取付けられ、レセプター槽(2)の内部にはマグネット攪拌子(9)が入れてある。

ヘアレスマウス(6週齢、雄)を頸椎脱臼により屠殺した後、直ちに皮膚を剥離して皮下脂肪を除去し、約5cm×5cmの皮膚片を得た。この皮膚片(8)を拡散セル(1)の上側フランジ(5)と下側フランジ(6)の間に挟着して、ドナー槽(3)の開口部(4)を皮膚片(8)で完全に閉じるようにした。皮膚片(8)の上面に、経皮吸

収貼付剤を面積3.14cm²の円形に打ち抜いて得た試験片(10)を貼付した。レセプター槽(2)には、下記の方法により調製したレセプター液を満たした。

ついで、拡散セル(1)を温度37°に保たれた恒温槽に設置し、マグネット攪拌装置によりレセプター液の攪拌を行なった。試験開始24時間後サンプリング口(7)からレセプター液1mlを採取し、このレセプター液への薬物の透過量を高速液体クロマトグラフ法により測定した。

各種経皮吸収貼付剤について求められた透過量測定値を、比較例の貼付剤の値を1とした場合の相対比で表わして表1に示す。

〔レセプター液の調製法〕

NaH₂PO₄ (5×10⁻⁴モル)、Na₂HPO₄ (2×10⁻⁴モル)、NaCl (1.5×10⁻¹モル)およびゲンタマイシン10mgを蒸留水500mlに溶かし、得られた溶液のpHを0.1規定NaOH水溶液で7.2に

調整した後、その容量を蒸留水で1000mlとした。

1) 薬物溶解性試験

上記実施例および比較例で得られた各種経皮吸収貼付剤について、製剤中における薬物の結晶析出の有無を目視によって観測し、粘着基剤に対する薬物の溶解性を調べた。

この観察結果を表1に示す。

1.1) 皮膚粘着性試験

上記実施例および比較例で得られた各種経皮吸収貼付剤について、試験2に示す手法によりウサギの剥毛皮膚に対する薬物の粘着性試験を行なった。

試験2

1羽のウサギ(ニュージーランド・ホワイト種)の背部をバリカンついでシェーバーで剥毛し、この剥毛部に経皮吸収貼付剤の試験片(面積3.14cm²)を貼付した。24時間後、この試験片が剥れた面積を測定し、試験片の面積との割合を求めた。この試験の繰り返し回数は

各製剤ごとに3回とした。求めた値の平均値(各回における値の総和を繰り返し回数3で割った値)を各々の経皮吸収貼付剤の皮膚粘着性指数とした。

各種経皮吸収貼付剤についてこの値を表1に示す。

1.2) 皮膚刺激性試験

上記実施例および比較例で得られた各種経皮吸収貼付剤について、試験3に示す手法によりウサギの皮膚に対する刺激性試験を行なった。

試験3

試験2と同じ手法で剥毛処理したウサギの背部皮膚に経皮吸収貼付剤の試験片(面積3.14cm²)を貼付し、24時間後この試験片を剥離した。そして貼付剤剥離後、1時間たってから貼付部の皮膚の紅斑状態を目視で観察した。この試験の繰り返し回数は各製剤ごとに3回とした。なお、本試験において、浮腫および痂皮の形成は認められなかった。

紅斑の程度は下記の0～3の4段階の判定基

準で評価した。

0…紅斑無し

1 軽度の紅斑

2—明らかな紅斑

3…強度の紅斑

評点の平均値（各回における評点の総和を繰返し回数3で割った値）を各々の経皮吸収貼付剤の皮膚刺激指数とした。

各経皮吸収貼付剤についてこの観察結果を表1に示す。

（以下余白）

表 1

	皮膚透過量	物品の有無	剥離面積 (N)	紅斑状態
実施例 1	7.5	無し	0	0
実施例 2	4.8	無し	0	0
実施例 3	2.8	無し	0	0
比較例 1	1.0	有り	10	0
比較例 2	1.0	有り	5	0
比較例 3	1.0	有り	28	0

表1から明らかなように、貼付層中に酸付加塩形態の薬物を0.1～20重量%、塩基性窒素含有重合体を0.1～50重量%含む経皮吸収貼付剤（実施例1、2および3）は、塩基性窒素含有重合体を含まない貼付剤（比較例1、2および3）に比べ、皮膚透過性、薬物溶解性および皮膚粘着性のいずれの項目においても格段に勝っており、皮膚刺激を全く誘発しないことが認められる。

（発明の効果）

本発明による経皮吸収貼付剤は、粘着基剤および薬物を含む貼付層と同層を保持した支持体とより成る2層系の貼付剤において、酸付加塩形態にある薬物を貼付層中に所要量含ませると共に、薬物溶解性向上剤として特定の物質を貼付層中に所要量含ませたものであるので、該薬物を粘着基剤中に溶解状態で含有せしめることができ、これによって、同貼付剤を薬物の均一含有性、薬物の放出性、皮膚に対する粘着性などに優れたものとすることができ、以て所期の薬効を発現させるに十分な量の該薬物を経皮的に体内循環器系に吸収せしめることができる。

また、該塩基性窒素含有重合体に起因する皮膚の刺激は全く認められない。

かくして、本発明の経皮吸収貼付剤によれば、貼付層中に所要量の酸付加塩形態の薬物を含ませ、かつ所要量の塩基性窒素含有重合体を含ませることによって、上記の如き特有の顕著な効果が発揮せられる。

4. 図面の簡単な説明

図面は経皮吸収製剤に含まれる薬物の皮膚透過性を試験するのに使用される拡散セルを示す斜視図である。

以上

特許出願人

積水化学工業株式会社

代表者 原田 肇

